

DIRETRIZES PARA O HIPOGONADISMO MASCULINO

Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W.

Introdução

O hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica causada por deficiência androgênica. Pode afetar negativamente as funções de múltiplos órgãos e a qualidade de vida. Os androgênios desenvolvem um papel crucial no desenvolvimento e na manutenção das funções reprodutivas e sexuais do homem. Baixos níveis de androgênios circulantes podem causar distúrbios no desenvolvimento sexual masculino, resultando em anormalidades congênitas do trato reprodutivo. Com o avançar da idade, pode causar redução da fertilidade, disfunção sexual, declínio da força muscular, menor mineralização óssea, distúrbio do metabolismo lipídico e disfunção cognitiva. Os níveis de testosterona decrescem como um processo do envelhecimento: sinais e sintomas causados por este declínio podem ser considerados normais como parte deste processo. Entretanto, baixos níveis de testosterona também associam-se a doenças crônicas severas e pacientes sintomáticos podem se beneficiar com a terapia de reposição de testosterona.

A deficiência androgênica aumenta com a idade: um declínio anual de 0,4-2,0% de testosterona circulante tem sido relatado. Em homens de meia-idade, a incidência encontrada é de 6%. Ela é mais prevalente em homens idosos, obesos, com múltiplas comorbidades e estado de saúde precário.

Etiologia e formas

O hipogonadismo masculino pode ser classificado em 4 formas:

1. Formas primárias, causadas por insuficiência testicular;
2. Formas secundárias, causadas por disfunções hipotalâmicas-hipofisárias;
3. Hipogonadismo de início tardio;
4. Hipogonadismo devido à insensibilidade dos receptores androgênicos.

As principais causas destas diferentes formas de hipogonadismo estão listadas na tabela 1.

O tipo de hipogonadismo deve ser diferenciado, pois tem implicações na avaliação e no tratamento do paciente, tornando capaz a identificação de pacientes com patologias associadas.

Tabela 1: Diferentes formas de hipogonadismo masculino e suas principais causas

Formas primárias (Insuficiência testicular)	Principais causas
Formas congênitas	Síndrome de Klinefelter
	Disgenesia testicular (criptorquidismo)
	Anorquia congênita

Formas adquiridas	Neoplasia maligna testicular
	Orquite
	Medicações
	Doenças sistêmicas
	Anorquia adquirida
Formas secundárias (Disfunções hipotalâmicas-hipofisárias)	
Formas congênitas	Síndrome de Kallmann
	Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (IHH)
Formas adquiridas	Tumor hipofisário (Prolactinoma)
	Medicamentos
	Doenças sistêmicas (Falência renal, hemocromatose, hipotireoidismo, traumas, infecções)
	Abuso de esteroides anabolizantes
	Obesidade mórbida
	Radioterapia
Hipogonadismo de início tardio	Senilidade

(Combinação de insuficiência testicular e hipotalâmica-hipofisária)	Obesidade
	Doenças crônicas
	Estado de saúde precário
Insensibilidade dos receptores androgênicos	Síndrome da insensibilidade androgênica parcial (PAIS)

Diagnóstico

O diagnóstico do hipogonadismo masculino é baseado nos sintomas e sinais clínicos de deficiência androgênica (Tabela 2 e 3), associados a baixos níveis séricos de testosterona.

Tabela 2: Sinais e sintomas sugestivos de hipogonadismo de início pré-puberal

Testículos pequenos
Criptorquidismo
Ginecomastia
Voz aguda
Epífises não fechadas
Crescimento linear até a vida adulta
Hábitos eunucoides
Pelos faciais e corporais esparsos
Infertilidade
Baixa densidade óssea
Sarcopenia
Atividade/desejo sexual diminuído

Tabela 3: Sinais e sintomas associados com hipogonadismo de início tardio

Perda de libido
Disfunção erétil
Sarcopenia
Baixa densidade óssea
Depressão
Alterações de humor, fadiga e irritabilidade
Distúrbios do sono
Perda de pelos corporais
Fogachos
Perda do vigor
Resistência à insulina
Síndrome metabólica
Obesidade visceral
Ginecomastia
Diminuição das funções cognitivas

O rastreamento para deficiência de testosterona não está indicado como rotina. Entretanto, a mensuração da testosterona deve ser realizada em homens com:

- Tumoração hipofisária, acompanhada de irradiação da região selar e outras doenças na região hipotalâmica e selar;
- Insuficiência renal crônica em regime de hemodiálise;
- Tratamento com medicações que causem supressão dos níveis de testosterona, como, por exemplo, corticoesteroides e opioides;
- Moderada a severa doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Infertilidade:
- Osteoporose ou fraturas com pequenos traumas;
- Infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) com sarcopenia;
- Diabetes tipo 2.

O hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido (formas secundárias) pode ser causado por medicamentos, hormônios, esteroides anabolizantes e por tumores da hipófise. Exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) da região selar e avaliação endócrina completa.

Recomendações para rastreamento	GR
O rastreamento para deficiência de testosterona está recomendado somente em homens adultos com múltiplos e consistentes sinais e sintomas, listados nas tabelas 2 e 3.	C
Homens adultos com hipogonadismo severo estabelecido devem investigar osteoporose concomitante.	B

<p>A mensuração da testosterona total deve ser repetida em, pelo menos, duas ocasiões, com métodos confiáveis.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Em homens com níveis de testosterona total perto do limite inferior (8-12 nmol/l), o nível de testosterona livre deve ser mensurado por uma avaliação laboratorial confiável. - Em homens com níveis anormais suspeitos ou confirmados de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), testosterona livre também deve ser incluída. 	A
--	---

Tratamento

O objetivo do tratamento é restabelecer os níveis fisiológicos de testosterona e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Indicações e contraindicações estão listadas nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4: Indicações de reposição de testosterona

Homens adultos com múltiplos e consistentes sinais e sintomas de hipogonadismo (listados nas tabelas 2 e 3), associados a baixo nível de testosterona

Atraso puberal (idiopático, síndrome de Kallmann)

Síndrome de Klinefelter com hipogonadismo

Disfunção sexual associada a baixo nível de testosterona

Fraqueza muscular e baixa densidade óssea no hipogonadismo

Hipopituitarismo

Insuficiência testicular e hipogonadismo sintomático

Tabela 5: Contraindicações da reposição de testosterona

Câncer de próstata
Antígeno prostático específico (PSA) > 4 ng/ml
Câncer de mama masculino
Apneia do sono severa
Infertilidade masculina
Hematócrito > 50%
Sintomas severos do trato urinário inferior devido à hiperplasia prostática benigna

Escolha do tratamento

A terapia de reposição de testosterona (TRT) é segura e efetiva e os agentes estão disponíveis nas apresentações orais, injeções intramusculares, adesivos e géis transdérmicos (tabela 6).

Em pacientes com hipogonadismo secundário, antiestrogênicos, estimulação hormonal com HCG e FSH ou GnRH podem restabelecer a produção de testosterona.

Tabela 6: Apresentações de testosterona para terapia de reposição hormonal

Formulação	Administração	Vantagens	Desvantagens
Undecanoato de testosterona	Oral; 2-6 comp. a cada 6h	Absorvido através do sistema linfático, com redução do envolvimento hepático.	Variações supra e subfisiológicas nos níveis de testosterona. Necessidade de várias doses diárias com consumo de comida gordurosa.
Cipionato de testosterona	Intramuscular; 1 injeção a cada 2-3 semanas	Preparação de curta ação que permite sua retirada em caso de efeitos adversos	Possível flutuação dos níveis de testosterona

Enantato de testosterona	Intramuscular; 1 injeção a cada 2-3 semanas	Preparação de curta ação, que permite sua retirada em caso de efeitos adversos	Possível flutuação dos níveis de testosterona
Undecilato de testosterona	Intramuscular; 1 injeção a cada 10-14 semanas	Estabilização dos níveis de testosterona sem flutuações	Preparação de longa ação, não pode ser retirado em caso de efeitos adversos
Testosterona transdérmica	Gel ou adesivos de pele: aplicação diária	Estabilização dos níveis de testosterona sem flutuações	Irritação da pele no local de aplicação e risco de transferência interpessoal

Testosterona sublingual	Sublingual; doses diárias	Rápida absorção e obtenção de níveis fisiológicos de testosterona sérica	Irritação local
Testosterona bucal	Tablete bucal; 2 doses por dia	Rápida absorção e obtenção de níveis fisiológicos de testosterona sérica	Irritação e dor no local da aplicação
Depósitos subdérmicos	Implante subdérmico a cada 5-7 meses	Longa duração e constantes níveis séricos de testosterona	Risco de infecção e extrusão dos implantes

Recomendações	GR
O paciente deve ser devidamente informado sobre os benefícios esperados e os efeitos adversos de cada opção terapêutica. A seleção da apresentação deve ser conjunta entre médico e paciente.	A
Preparações de curta ação podem ser preferidas inicialmente em relação às administrações de longa ação quando se começa o tratamento. Os pacientes podem mudar para depósitos de longa ação se preferirem e se seus efeitos adversos forem mínimos ou ausentes.	B
O tratamento com gonadotropina coriônica humana (HCG) só pode ser recomendado para pacientes hipogonádicos que estão recebendo tratamento para fertilidade simultaneamente.	B

Fatores de risco no tratamento com reposição de testosterona:

- Relatos de casos e pequenos estudos de coorte apontam para uma possível correlação entre TRT e desenvolvimento de câncer de mama, mas ainda não existem fortes evidências que confirmem esta associação.
- Estudos randomizados controlados apoiam/ sustentam a hipótese de que TRT não resulta em alterações na histologia prostática. Entretanto, ainda não há dados disponíveis que mostrem segurança prostática a longo prazo com uso de TRT.
- TRT não está relacionada ao desenvolvimento de novos eventos cardiovasculares. Porém, pacientes com doenças

cardiovasculares severas devem ser avaliados por um cardiologista antes do início do TRT.

Recomendações para o início do tratamento	GR
Avaliações hematológica, cardiovascular, mamária e prostática devem ser realizadas antes do início do tratamento.	A
Homens com comorbidade cardiovascular severa devem ser avaliados por um cardiologista antes do início do TRT e devem manter uma monitoração durante o tratamento.	C
Próstata deve ser avaliada pelo toque retal e PSA antes do início do TRT.	A
Em pacientes tratados por câncer localizado de próstata sem sinais de recorrência, TRT não deve ser iniciado antes de pelo menos 1 ano de seguimento.	C

Recomendações para monitoração	GR
A resposta ao tratamento (sintomas e níveis séricos de testosterona) deve ser avaliada 3, 6 e 12 meses após o início do tratamento e, depois, anualmente.	C
Em homens com densidade mineral óssea (BMD) anormal, a mensuração da BMD deve ser repetida 6 e 12 meses após o início do TRT e, depois, anualmente.	C

Hematócrito deve ser monitorado 3, 6, 12 meses e, depois, anualmente. A dose de testosterona deve ser diminuída ou a terapia descontinuada se o hematócrito elevar-se acima dos níveis normais.	C
A próstata deve ser monitorada pelo PSA 3, 6 e 12 meses e, depois, anualmente.	C
Rastreamento de rotina para potenciais efeitos adversos cardiovasculares não está indicado em homens recebendo TRT.	A

Tradução para o Português:

Dr. Carlos Teodósio Da Ros

Urologista - TiSBU

Mestre em Farmacologia

Doutor em Clínica Cirúrgica

Centro de Andrologia e Urologia

Porto Alegre, RS, Brasil

Felipe Santos Franciosi

R3 urologia - CRM 29998

Revisão:

Dr. Márcio Augusto Averbeck - TiSBU

O processo de tradução para a Língua Portuguesa foi realizado sob supervisão da Sociedade Brasileira de Urologia. A European Association of Urology - EAU, juntamente com a “Guidelines Office”, não se responsabiliza pela correção das traduções disponibilizadas.

Estas recomendações são baseadas numa publicação mais extensa da EAU guidelines (ISBN 978-90-79754-83-0), disponíveis a todos os membros da European Association of Urology, no endereço eletrônico <http://www.uroweb.org>.